Aus der Universitäts-Kinderklinik in Hamburg.
(Direktor: Professor Dr. Degkwitz.)

Inhalationsversuche am Kaninchen.

Dissertation
zur Erlangung des Grades
eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät
der Hansischen Universität Hamburg

vorgelegt von

Hansgünther Alpert
aus Hamburg.

HAMBURG 1939

H. Schimkus, Hamburg 36, Gänsemarkt 35

Berichterstatter: Professor Dr. Degkwitz

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen
Fakultät der Hansischen Universität.

Die Einatmung von chemisch oder physikalisch veränderter Luft ist eine der ältesten Therapiemassnahmen zur Beeinflussung krankhafter Prozesse an den Schleimhäuten der Luftwege. Beim Durcharbeiten der Fachliteratur über die Anwendung des Inhalations - sprays findet man zahlreiche Berichte über eine grosse Anzahl von wirksamen Mitteln und über die technischen Grundlagen der Zerstäubung. Nur sehr spärlich dagegen sind die Angaben über den Inhalationsmechanismus, bis wieweit beispielsweise eine zerstäubte Substanz im Respirationstrakt vordringt, und wo also eine lokale Wirkung, bezw. eine Resorption der angewandten Substanz stattfindet. In der Arbeit von Findeisen[1] finden sich überschlagsmäßige Berechnungen über die physikalischen Bedingungen des Absetzens kleiner Teilchen eines Aerosols an den verschiedenen Stellen des Respirationstrakts. Die Menge der Teil - chen, sowie die Tiefe ihres Eindringens sind im wesentlichen abhängig von der Teilchengröße. Die von Findeisen berechneten günstigsten Teilchendurchmesser werden mit o,o2o - o,oo2 mm angegeben. Heubner[2] gibt Größen von o,o2o - o,oo5 mm für den Tröpfchen - durchmesser an. Soweit die theoretischen Vorausset - zungen.

Meine Aufgabe nun war es, im Tierversuche praktisch zu prüfen, wie weit eigentlich eine inhalierte Substanz in den Luftwegen vordringt.

Das Prinzip ist folgendes: Die Versuchstiere, in unserem Falle Kaninchen, wurden einem Kupfersulfat - spray von jeweils steigenden Konzentrationen (2%, 5%, 1o%) und jeweils steigenden Zeiten (15 Min., 3o Min, 45 Min.) ausgesetzt. Es sind also im ganzen 9 Tiere gebraucht worden. Nach Tötung der Tiere wurden die zu untersuchenden Organe sorgfältigst, herauspräpariert, verascht, und der Rückstand der Elektrolyse unterworfen. Bei positivem Ausfall des Versuchs schied sich an der Kathode Kupfer als Metall ab.

1) Findeisen: Über das Absetzen kleiner Teilchen in der menschlichen Lunge. Pflügers Archiv, Bd. 236.
2) Heubner: Über Inhalation zerstäubter Flüssigkeiten. Zentralblatt für die ges. Kinderheilkunde, Bd. 9, 192o.

Versuchsanordnung:

Das Inhalationsgerät besteht aus einer elektrisch angetriebenen Druckpumpe, die die Kupfersulfatlösung mit einem Druck von 1 - 1/2 Atmosphäre durch eine doppelte Glasdüse zerstäubt. Das Versuchstier sitzt unter einer Glasglocke, in welche der Inhalations - spray eingeleitet wird. Das Tier ist dadurch allseitig von einem Kupfersulfatnebel eingehüllt. Vom getöteten Tier werden nach Beendigung des Versuchs fol - gende Organe einzeln verascht.

1. Kehlkopf
2. Luftröhre
3. Bronchien und zentrale Lungenpartien
4. Lungenrandpartien (Lunge R)
5. Kontrollorgan

Als Kontrollorgan habe ich Muskelteile verwandt, da andere Organe wie z. B. Leber und Niere im Mittel ziemlich hohe Kupfermengen (o,28-1,2mg%) schon im Normalzustand enthalten.

Die Veraschung:

Die Veraschung geschieht auf nassem Wege. Die zu veraschende Substanz wird mit 2-3ccm Salpetersäure (D 1,4) versetzt und bis zur Trockne erhitzt. Nach dem Erkalten setzt man 5-7 ccm konzentrierte Schwefelsäure zu und erhitzt das Ganze vorsichtig bis zum Sieden, wobei die Ausscheidung von Kohle beginnt.Nach neuerlichem Erkalten setzt man tropfenweise 2-3 ccm Salpetersäure zu. Die Lösung entfärbt sich beim Kochen annähernd. Der nahezu farblose Kolbeninhalt wird im Porzellantiegel eingedampft. Der Rückstand wird mit redestilliertem Wasser aufgenommen, neutralisiert, mit Salpetersäure angesäuert, wenn nötig filtriert und dann der Elektrolyse (2Volt) unterworfen. Nach einer Zeit von 10-15 Stunden scheidet sich allmählich ein mit blossem Auge erkennbarer rötlicher Kupfermantel ab.

In Fällen, in denen die Färbung der Kathode nicht eindeutig für Kupfer sprach, wurde der Niederschlag in einem Tropfen Salpetersäure aufgelöst und mit einem Tropfen Ferrocyankaliumlösung versetzt. Trat jetzt eine rotbraune Trübung auf, so bewies das eindeutig das Vorhandensein von Kupfer.

Vorversuch:

Da Kupfer schon in geringen Mengen physiologischerweise im Kaninchenorganismus vorhanden ist, wurden zunächst Vorproben über die Feinheit des Kupfernachweises mittels der Elektrolyse angestellt. Eine Stammlösung, 1 gr Kupfersulfat, also 0,4gr Kupfer enthaltend, wurde fraktioniert jeweils um das 10fache verdünnt, und die Verdünnungen dann einzeln der Elektrolyse unterworfen. Sie fiel noch positiv aus bei einem Kupfergehalt von 0,004 mg. Da die benutzten Mengen (2-5gr) der Kaninchenorgane, ausgenommen die Leber, weniger Kupfer enthalten, so ist eine Beeinträchtigung der Ergebnisse von dieser Seite nicht zu befürchten. Um auch die restlichen eventuellen Fehlerquellen auszuschliessen, wurden auch die Chemikalien noch auf ihren Kupfergehalt untersucht. Bei Benutzung von redestilliertem Wasser und Chemikalien pro analysi wurde auch hier die Möglichkeit einer fehlerhaften Beeinflussung ausgeschlossen.

Hauptversuch:

Aus Gründen der besseren Übersichtlichkeit habe ich die gesamten Ergebnisse in eine Tabelle eingeordnet. Die Zeichen haben folgende Bedeutung:

++ : sehr stark + : stark
s : Spuren - : kein Befund

und beziehen sich auf die an der Kathode niedergeschlagenen Kupfermengen. Das Ergebnis ist ein grob quantitatives.

Inhalationsversuche mit Kupfersulfatlösungen am Kaninchen s.S.4.

Zusammenfassung

Die Versuche zeigen:

1.) Eine Sedimentation findet bis in pleuranahe Lungenteile statt.
2.) Eine Steigerung der Versuchsdauer begünstigt die Sedimentation.
3.) Eine Erhöhung der Konzentration der zu vernebelnden Substanz begünstigt in erhöhtem Masse die Sedimentation.

Inhalationsversuche mit Kupfersulfatlösungen am Kaninchen

	Organ	Versuchsdauer 15 Min.	30 Min.	45 Min.
$CuSO_4$ 2%	Lunge R.	-	-	+
	Lunge B.	-	+	+
	Luftröhre	+	+	+
	Kehlkopf	S	-	+
	Kontrolle	-	-	-
$CuSO_4$ 5%	Lunge R.	-	+	+
	Lunge B.	++	+	++
	Luftröhre	S	+	+
	Kehlkopf	+	+	+
	Kontrolle	-	-	-
$CuSO_4$ 1o%	Lunge R.	+	+	++
	Lunge B.	++	++	++
	Luftröhre	+	+	+
	Kehlkopf	+	+	+
	Kontrolle	-	-	-

Zum Schluß möchte ich Herrn Prof.Dr. Degkwitz für die freundliche Überlassung der Arbeit und des Versuchsmaterials herzlichst danken.

L i t e r a t u r

Evers : Inhalationen. D. med. W., Nr. 11, 1936.

Evers : Die Beduetung der Inhalationsbehandlung M. med. W., Nr. 9, 1937.

Haffner : Pharmakologie der Inhalation.D.med.W., Nr. 2o, 1936.

Lehmann : Hygienische Studien über Kupfer. Archiv für Hygiene, Bd. 24, 1895.

Rost und Weitzel : Arbeiten aus dem Reichsgesundheitsamte Bd. 51.

Praktikum der phasiologischen Chemie.

Tabulae Biologicae, Bd. X.

L e b e n s l a u f

Ich, Hansgünther Alpert, wurde am 30.April 1913 in Hamburg geboren. Nach der am 4.Februar 1933 bestandenen Reifeprüfung an der Bismarck-Oberrealschule zu Hamburg studierte ich 11 Semester Medizin in Jena, Freiburg und Hamburg. Das Vorphysikum bestand ich im Frühjahr 1934 in Jena, das Physikum im Herbst 1935 in Hamburg und das Staatsexamen im Dezember 1939, ebenfalls in Hamburg.